

Базовая терапия в лечении диффузной фиброзно-кистозной мастопатии

И.В. Высоцкая

ГБОУ 1-й МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Контакты: Ирина Викторовна Высоцкая vysotskaya.irina@mail.ru

Рассмотрено понятие фиброзно-кистозной мастопатии, представлены основные клинические, морфологические и рентгенологические ее проявления. Отражены особенности лечения диффузной фиброзно-кистозной мастопатии, представлены наиболее эффективные препараты, используемые в терапии данного заболевания.

Ключевые слова: фиброзно-кистозная мастопатия, Гелариум, Вобэнзим, Мастодинон, Климадинон, Циклодинон

Basic therapy in the treatment of diffuse fibrocystic mastopathy

I.V. Vysotskaya

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Ministry of Health and Social Development of Russia*

The paper considers the notion of fibrocystic mastopathy and describes its major clinical, morphological, and X-ray manifestations. It reflects the specific features of the treatment of diffuse fibrocystic mastopathy and presents the most effective drugs used in the therapy of this disease.

Key words: fibrocystic mastopathy, Helarium, Wobenzym, Mastodynon, Climadinon, Cyclodynon

Фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ) является самым распространенным доброкачественным заболеванием молочных желез в женской популяции. По данным Л.М. Бурдиной [1], различные варианты мастопатий отмечаются у 60–80 % женщин, а при наличии гинекологической патологии эти цифры соответствуют 35–90 %. По сведениям того же автора, пациентки с диагнозом ФКМ составляют до 90 % всего маммологического потока.

Существует более 30 названий данного заболевания: кистозная мастопатия, кистозный фиброаденоматоз, болезнь Реклю, болезнь Шиммельбуша, болезнь Вельяминова, ФКМ, дисгормональная гиперплазия, истерическая опухоль и др. Подобная ситуация легко объяснима с позиций многообразия клинических проявлений и морфологических изменений, наблюдающихся при ФКМ. Разнонаправленность перестроек ткани молочной железы в виде разрастания и огрубения соединительнотканых элементов, расширения протоков и ацинусов, гиперплазии или атрофии железистых долек, возникновения мелких кист на фоне очаговой лимфоидной инфильтрации или полей гиалиноза формирует разнообразную клиническую и рентгенологическую картину.

Используемая в России классификация рентгенологических проявлений ФКМ (Н.И. Рожкова, 1993), в соответствии с которой диффузную ФКМ подразделяют на мастопатию с преобладанием фиброзного, кистозного или железистого (аденоз) компонентов,

а также выделяют смешанный вариант и склерозирующий аденоз, в полной мере характеризует весь спектр патологических изменений.

Столь же разнообразна и этиология процесса. К ключевым факторам, провоцирующим возникновение патологии, относят нарушения в репродуктивной сфере женщины, связанные с гормонально-обменными изменениями, которые у части пациенток сочетаются с социально-бытовыми проблемами.

В связи с наличием широкого спектра клинических и морфологических проявлений лечение диффузной мастопатии представляет большую сложность и требует установления ряда принципиально значимых факторов. К последним относятся:

1) установление, по возможности, причины или комплекса факторов, повлекших возникновение заболевания;

2) полноценное представление о варианте ФКМ;

3) необходимость проведения комплексной, длительной терапии с учетом гормонально-метаболических особенностей организма пациентки.

Базовая терапия предусматривает такие мероприятия, как коррекция диеты и психоэмоциональной сферы, нормализацию функционального состояния печени, желудочно-кишечного тракта. Для этого применяют мочегонные средства, препараты, улучшающие кровоснабжение, иммунорегуляторы, а также лекарственные средства растительного происхождения или фитотерапию.

В многочисленных исследованиях было показано, что при ФКМ у большинства пациенток происходит снижение антиоксидантной защиты и усиление перекисного окисления липидов. Это приводит к дестабилизации биохимических реакций и срывам в адаптационных механизмах [2]. Именно поэтому в комплексную терапию целесообразно включать витамины (А, В, Р, С, Е) в виде стандартных препаратов внутрь или в инъекциях в течение 1–2 мес, иногда повторно. Витамин А оказывает антиэстрогенное действие, уменьшает явления пролиферации эпителия и стромы железы. Витамин Е потенцирует действие прогестерона, витамин В₆ снижает уровень пролактина, витамины Р и С способствуют улучшению микроциркуляции и уменьшению локального отека молочной железы.

При выраженных явлениях отека ткани, выраженном предменструальном синдроме хороший эффект дают легкие растительные мочегонные средства: настои, отвары мочегонных трав (шиповник, рябина, тысячелистник, медвежьих ушки и др.).

Значительное влияние психоэмоционального фактора на динамику мастопатии диктует необходимость включения в лечебный комплекс седативных средств, предпочтительно растительного происхождения (настойки валерианы, пустырника, пиона, пассифлоры и др.) в виде нативных или гомеопатических препаратов. В зависимости от психоэмоционального состояния женщины в схему терапии следует включать седативные и антидепрессивные средства растительного происхождения. В отличие от химических препаратов они не вызывают привыкания, повышения уровня пролактина, которое возможно при применении некоторых антидепрессантов и нейролептиков [3].

К наиболее эффективным препаратам этой группы относится Гелариум Гиперикум, который содержит сухой экстракт травы зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum L.*). Зверобой считался лекарственным растением еще в Древней Греции и Риме. О нем писали Гиппократ, Dioscorid, Плиний Старший, Авиценна. В народе зверобой называли травой от 99 болезней, которая входила в состав практически всех лекарственных сборов. Трава зверобоя содержит дубильные вещества, гиперин, гиперидин, гиперфорин, азулен, эфирные масла, пинен, мирцен, цинеол, гераниол; смолистые вещества, антоцианы, сапонины, витамины Р и РР, С, каротин, холин, никотиновую кислоту. В цветках обнаружены эфирные масла, каротиноиды, смолистые вещества, в корнях — углеводы, сапонины, алкалоиды, кумарины, флавоноиды.

В экспериментах *in vitro* выявлено ингибирующее влияние Гелариума на моноаминоксидазу и катехол-О-метилтрансферазу. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что гиперидин и/или гиперфорин являются неспецифическими ин-

гибиторами обратного захвата серотонина, норадреналина, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты и глутамата. Имеются данные о дофаминергическом и глутаматергическом влиянии препарата.

В ряде клинических исследований были продемонстрированы весьма привлекательные результаты положительного влияния Гелариума, использованного в комплексной терапии у женщин с диффузной ФКМ. По данным Н.И. Рожковой и Е.В. Меских [4], через 4 нед после приема Гелариума у всех пациенток при умеренно выраженной и легкой степени депрессии наблюдалось повышение настроения, восстанавливалась работоспособность, исчезали бессонница и тревожность. Через 6 мес положительный эффект от приема комбинации Мастодинон + Гелариум сохранился у 88 % больных.

Выраженный болевой синдром вынуждает иногда применять анальгетики и противовоспалительные средства, при этом предпочтение отдают нестероидным противовоспалительным лекарственным препаратам.

Системная энзимотерапия, внедренная в клиническую практику 25 лет назад, в последние годы стала приобретать в нашей стране все большую популярность при лечении диффузной мастопатии. К парентеральным формам протеолитических ферментов относится, в частности, препарат Вобэнзим, свойства которого были исследованы на электронно-микроскопическом уровне еще в 1972 г. М. Вольфом. Доказано, что Вобэнзим, наряду с его многочисленными эффектами (фибринолитический, противоотечный, противовоспалительный, анальгезирующий), способствует снижению уровня холестерина крови — предшественника кетостероидов, превращающихся благодаря воздействию фермента ароматазы в эстрогены. Фермент ароматаза присутствует во многих тканях, в том числе и в молочной железе, следовательно, ароматизация и конверсия андрогенов в эстрогены может осуществляться в ткани молочной железы. Клинические исследования, проведенные в различных странах, показали, что при применении Вобэнзима в комбинации с витамином Е лечебный эффект достигается у 85 % больных кистозным фиброаденоматозом молочной железы [5–7].

По данным Т.В. Малыхиной [8], при лечении 200 больных с диагнозом ФКМ, кисты молочных желез с использованием комбинации Вобэнзим + витамин Е субъективное улучшение было отмечено уже к концу 1-й недели терапии. Положительный объективный эффект фиксировался на 2–3-й неделе с момента начала лечения, а через год наблюдения у 75 % больных кисты по данным ультразвукового исследования (УЗИ) не выявлялись. В группе сравнения, пациентки которой получали стандартную терапию, результаты оказались скромнее: субъективный эффект был более отсроченным и по данным объективного обследования

ни у одной больной не наблюдалось выраженной динамики. Препарат продемонстрировал высокую эффективность при использовании его в лечении фиброзной формы диффузной ФКМ у женщин репродуктивного возраста. По данным В.П. Летягина и И.В. Высоцкой [9], положительные эффекты при применении препарата были зарегистрированы у 67,5% пациенток против 45% больных, принимавших Мастодион, и 42,5%, получавших фитотерапию.

В консервативном лечении мастопатии широко используют адаптогены — вещества, в основном, растительного происхождения, которые оказывают стимулирующее действие и повышают устойчивость организма к неблагоприятным воздействиям окружающей среды. К ним относят женьшень, элеутерококк, лимонник китайский и др. Установлено, что адаптогены способствуют нормализации обменных процессов, повышают устойчивость организма к стрессовым воздействиям, стимулируют синтез ряда эндогенных биостимуляторов, активизирующих иммунную систему (интерферон, интерлейкин и др.).

В регуляции роста и развития молочной железы большую роль играет гормон пролактин. Совместно с эстрогенами, прогестероном и другими гормонами пролактин контролирует формирование и функциональную активность органа, стимулирует лактацию. В опытах *in vitro* было показано, что пролактин активизирует рост клеток эпителия, особенно в синергизме с прогестероном. При физиологическом снижении уровней эстрогенов и прогестерона после родов резко усиливается лактогенный эффект гормона. Вне беременности функциональная гиперпролактинемия приводит к возникновению галактореи и ановуляции. Патологическое повышение уровня пролактина является причиной напряжения, болезненности, увеличения объема молочной железы (масталгия, мастодиния).

Перечисленные сведения обуславливают необходимость применения средств, ингибирующих секрецию пролактина. Этому в полной мере соответствует препарат растительного происхождения Мастодион, созданный фармацевтической компанией «Бионорика» (Германия). Содержащиеся в препарате компоненты экстрактов *Vitex agnus castus* (плоды аврамова дерева, или витекса священного) обладают уникальной природной способностью связывать дофаминовые рецепторы. Дофаминергический эффект заключается в дозозависимом сдерживании образования циклического аденозинмонофосфата лактотрофами передней доли гипофиза и, таким образом, в ингибировании синтеза пролактина. Помимо аврамова дерева, в состав препарата Мастодион в гомеопатических разведениях входят экстракты стеблелиста василистниковидного (*Caulophyllum thalictroides*), которые ис-

пользуют при расстройствах менструального цикла, фиалки альпийской (*Syclamen*), оказывающих позитивное воздействие при головных болях и невротических состояниях, грудوشника горького (*Ignatia*), назначаемого при нервно-вегетативных кризах, касатика разноцветного (*Iris*), применяющегося при лечении мигрени, и тигровой лилии (*Lilium tigrinum*), корригирующей повышенную раздражительность и дисменорею. Таким образом, разнонаправленность лечебных эффектов Мастодиона оказывает влияние практически на все причины и механизмы патологических изменений, наблюдаемых при ФКМ.

В 1990-е годы были проведены 2 двойных слепых рандомизированных и плацебоконтролируемых клинических исследования по применению Мастодиона при циклической масталгии [10, 11]. В обоих близких по дизайну исследованиях было продемонстрировано, что раствор Мастодиона по эффективности достоверно превосходил плацебо в снижении масталгии уже после первого месяца лечения. В целом терапия Мастодионом была эффективной у 74,5% больных, в то время как эффект от приема плацебо отмечали только 36,8% пациенток, при этом польза препарата была статистически достоверно подтверждена.

Последующие за этим многочисленные работы отечественных и зарубежных авторов наглядно продемонстрировали высокую эффективность препарата при различных клинических ситуациях. Например, в исследованиях, проведенных на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН [8, 9], Мастодион оказался наиболее эффективным вариантом лечения молодых женщин с аденозом молочных желез. Применение Мастодиона в классической дозировке в течение 6 мес позволило добиться не только субъективного, но и объективного улучшения состояния и самочувствия у 79,4% пациенток, тогда как фитотерапия оказалась эффективной только в 54,1% случаев.

При назначении Мастодиона 225 пациенткам с диффузной ФКМ в 171 (76%) случае отмечалась положительная субъективная динамика, которая у 72% больных была подтверждена результатами маммографии и ультразвуковой компьютерной томографии. Отсутствие объективной эффективности установлено у 21,7% пациенток. При этом у всех больных наблюдалось достоверное улучшение субъективного состояния.

Аналогичные данные были получены и в исследовании Российского федерального маммологического центра [4, 12].

Обнадеживающие результаты от применения препарата были зарегистрированы в когорте пациенток, у которых изменения в молочных железах наблюдались на фоне выраженного предменструального синдрома. Из 1472 больных 1064 (72,3%) пациентки от-

мечали значительное улучшение самочувствия (уменьшение или прекращение выделений из сосков, нормализация менструального цикла, уменьшение головных болей и болей внизу живота) [13].

Интересные и практически значимые результаты были продемонстрированы в ряде работ, посвященных лечению мастопатии в период менопаузы.

У 247 пациенток с мастопатией в менопаузе (средний возраст $56,4 \pm 1,7$ года) в качестве 1-й линии лечения была использована комбинация Мастодиона и Климадинона («Бионорика», Германия). Последний препарат, содержащий в своем составе стандартизованный экстракт цимицифуги рацемозы BNO 1055, имеет сродство к рецепторам эстрогенов в гипоталамусе. Таким образом, активные компоненты Климадинона способствуют снижению секреции лютеинизирующего гормона передней доли гипофиза. С клинических позиций это приводит к устранению психоэмоциональных и вегетососудистых нарушений, таких как приливы, потливость, раздражительность, головная боль, головокружение, нарушения сна, тревожность и учащенное сердцебиение, депрессия, возникающих в климактерический период и обусловленных резким снижением продукции эстрогенов [14].

В результате проведенного исследования у 87,9% ($n = 247$) больных полностью исчезли мастодиния и вегетативные симптомы. При осуществлении динамического контроля через 12 мес в 29,5% ($n = 73$) наблюдений было констатировано выздоровление, а в 41,7% ($n = 103$) — зарегистрирована стабилизация заболевания. При этом ни в одном случае не было зафиксировано токсических эффектов, потребовавших отмены выбранной комбинации. Таким образом, сочетанное применение Мастодиона и фитоселективного модулятора эстрогенных рецепторов Климадинона показало высокую их эффективность и хорошую переносимость.

По существующим в литературе данным, первоначально с патологией молочных желез сталкиваются практикующие детские и подростковые гинекологи. Доля больных с заболеваниями молочных желез составляет 5–12% из числа обратившихся за консультативной помощью [15]. Подобные пациентки нуждаются не просто в адекватной коррекции терапии, но и требуют использования препаратов, обладающих высокой эффективностью при минимальной токсичности.

Ю.А. Гурин [15] применял Мастодион в терапии масталгии и мастодинии у 17 девочек подросткового возраста. Нормализацию состояния молочных желез автор констатирует у всех 17 пациенток. Помимо прочего, в процессе наблюдения удалось зарегистрировать нормализацию менструальной функции и исчезновение (под контролем УЗИ) атретических кист яичников. Отрицательных побочных эффектов в исследова-

нии не зарегистрировано. Немаловажен тот факт, что девушки и их родители охотно приступали к лечению Мастодином, предварительно узнав о негормональном характере лекарства. Таким образом, препарат целесообразно применять не только в качестве терапевтического средства, но и как вариант первичной профилактики [15].

В комплексной терапии ФКМ, сочетающейся с предменструальным синдромом, хорошо себя зарекомендовал еще один препарат растительного происхождения — Циклодинон. В отличие от Мастодиона, Циклодинон является монопрепаратом экстракта аврамова дерева, при этом содержание экстракта в суточной дозе в нем несколько выше. Как уже было описано ранее, компоненты экстракта аврамова дерева оказывают центральное дофаминергическое действие, опосредованное D2-рецепторами, поэтому применение препарата способствует нормализации уровня пролактина, т. е. устранению гиперпролактинемии, в том числе незначительно выраженной (супрафизиологическая) и латентной, проявляющейся в условиях стресса и ночного сна.

Л.В. Сутуриной и П.Н. Поповой [16] проведено исследование, касающееся изучения эффективности Циклодинона у 80 женщин с симптомами диффузной ФКМ. В 1-ю группу вошли 40 пациенток с гиперпролактинемией, во 2-ю — столько же больных с масталгией. Методом случайного выбора часть пациенток получала Бромкриптин в дозе 2,5 мг, другая часть — Циклодинон — 40 мг ежедневно. В динамике были оценены уровень пролактина на 5–8-й день цикла и изменение болевых ощущений в молочных железах по визуальной аналоговой шкале, а также профиль токсичности. Полученные результаты достоверного снижения уровня пролактина в обеих группах были сопоставимы: в группе Циклодинона он снизился с $945,66 \pm 173,46$ до $529,19 \pm 279,65$ мЕд/мл. При использовании Бромкриптина средний уровень гормона до лечения составил $885,04 \pm 17,45$ мЕд/мл, а после него снизился до $472,68 \pm 265,64$ мЕд/мл.

Интенсивность болей в молочных железах в соответствии со шкалой оценки в 1-й группе снизилась с $6,8 \pm 2,29$ до $1,9 \pm 1,92$, во 2-й — с $6,3 \pm 2,45$ до $0,89 \pm 1,05$ балла. Однако при оценке профиля токсичности оказалось, что у 12,5% пациенток, получавших Бромкриптин, возникли нежелательные эффекты, потребовавшие отмены препарата. Подобных явлений в группе, где использовался Циклодинон, не было зарегистрировано ни в одном случае.

Суммируя итоги приведенного анализа, хотелось бы отметить, что современная медицина располагает большим арсеналом препаратов, отличающихся высокой эффективностью в терапии такого распространенного заболевания, как диффузная ФКМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдина Л.М. Дисгормональные гиперплазии молочных желез — особенности развития, дифференциальная диагностика. Радиол-практ 2007;(3):44–61.
2. Громова О.А., Ребров В.Г. Витамины и канцерогенез: мифы и реальность. Ре-продукт здоров детей и подростков 2005;(1):80–96.
3. Мустафин И.К. Дисгормональные бо-лезни молочной железы. Леч врач 2009;(11):7–10.
4. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Оценка эф-фективности терапии Мастодиномом и Ге-ларииумом у больных с фиброзно-кистозной мастопатией. ОЖРС 2008;(4):11–2.
5. Aubry C., Deschamps J. Depistage du cancer du sein par l'auto-examen. J Concors Med 1990;5:434–7.
6. Henderson C. Classic papers of breast disease. M. Dunitz ed. London, 2004.
7. Насанова В.А., Гавалов С.М. Системная энзимотерапия. Руководство. СПб, 1997; с. 15–7.
8. Малыгина Т.В. Сравнительный опыт применения препаратов Бромокриптин, Агнукастон, Достинекс для лечения гиперпролактинемии и масталгии у женщин с сохраненной менструально-овариальной функцией. Вестн СамГу 2006; (4):215–9.
9. Лятегин В.П., Высоцкая И.В. Лечение диффузной ФКБ. ОЖРС 2007;(1–2):47–9.
10. Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing an extract of Vitex agnus castus: Recent results of a placebo-controlled double-blind study. Breast 1999;8:175–81.
11. Wuttke W., Splitt G., Gorkow C., Sieder C. Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus castus-haltigen Arzneimittel. Ergebnisse einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie. GebFra 1997;57:569–74.
12. Рожкова Н.И. Возможности примене-ния Мастодиномом при различных формах мастопатии. ОЖРС 2008;(4):246–7.
13. Бурдина Л.М. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих наруше-ний менструального цикла Мастодиномом. Леч врач 1999;(8):13–5.
14. Сердюков И.Е. Опыт лечения мастопа-тии у женщин в менопаузе. Онкология 2008;10(4):431.
15. Гурин Ю.А. Гинекология подростков. Руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2000.
16. Сутурина Л.В., Попова П.Н. Влияние бромкриптина и циклодинона на клиниче-ские симптомы и уровень пролактина у женщин с гиперпролактинемией репро-дуктивного возраста. Вопр гинекол акуш перинатол 2010;9(2):41–9.